

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1932.

N° _____

THÈSE

118

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

Pierre Thadée BOHOSIEWICZ

Né à Banila (Roumanie) le 28 Octobre 1904

ETUDE COMPARATIVE
des Procédés de Diagnostic Sérologique
DE LA SYPHILIS

Président de Thèse : Professeur Fernand BEZANÇON

PARIS

LES PRESSES MODERNES
45, RUE DE MAUBEUGE, 45

1932

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1932.

N° _____

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

Pierre Thadée BOHOSIEWICZ

Né à Banila (Roumanie) le 28 Octobre 1904

ETUDE COMPARATIVE
des Procédés de Diagnostic Sérologique
DE LA SYPHILIS

Président de Thèse : Professeur Fernand BEZANÇON

PARIS

LES PRESSES MODERNES
45, RUE DE MAUBEUGE, 45

1932

LE DOYEN M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	CUNEO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	HAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.
BROCC	Pathologie chirurgicale.
BRULE	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATTELLIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.

MM.

JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri	Chimie biologique.
LAROCHE Guy	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHEL	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SEZARY	Dermatologie et syphili-
VALLERY-RADOT	(graphie).
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS APPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

GUENIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
REITTER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés du cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.

MM.

MATHIEU	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. NAUCLAIRE, professeur sans chaire .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAULEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLS	Pédiculaire.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

Commandeur de la Légion d'Honneur 1925

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique Médicale

*qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider notre thèse*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES SOEURS

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

Une des principales préoccupations de la médecine moderne est la recherche de tests humoraux, biologiques. L'existence de tests scientifiques pour chaque maladie, donnerait une singulière précision au diagnostic médical, précision que la clinique ne peut donner en aucun cas. On a cru au début de ces recherches que les tests de laboratoire arriveraient un jour à rendre la clinique inutile pour le diagnostic. On opposait la valeur pathognomonique du *test* à la signification toujours relative d'un symptôme. Nous savons très bien aujourd'hui qu'il n'en est rien. Tout comme la clinique, le laboratoire ne fournit, dans la généralité des cas, que des éléments de présomption. La médecine n'est pas encore devenue un art mécanique ; il appartient au bon sens du médecin, au vieux sens clinique, de grouper les symptômes et de faire ainsi un diagnostic. Nous ne voulons prendre parti dans la querelle de la clinique et du laboratoire, car il n'y a pas d'opposition entre les deux. Il y a là deux moyens d'investigation qui se complètent de la façon la plus heureuse.

Faut-il parler de l'échec du laboratoire, parce qu'il n'arrive pas à nous donner de véritables tests pathognomoniques ? Pas le moins du monde. Si le laboratoire ne nous fournit que des symptômes, tout

comme la clinique, ces symptômes ont une signification autrement rigoureuse que les signes cliniques. Si nous savons aujourd'hui où commence et où finit exactement le domaine de la typhoïde, de la diphtérie, etc., c'est grâce aux procédés de laboratoire. Nous ne doutons pas que ces limites se préciseront dans un avenir que nous espérons prochain pour ces deux grands fléaux de l'humanité qui sont la syphilis et la tuberculose.

La sérologie de la syphilis est un très bon exemple de la manière dont notre conception des procédés de laboratoire ont évolué. Qu'il nous soit permis de retracer rapidement l'histoire de cette sérologie. On sait que le principe de la réaction de fixation du complément fut établi par Bordet, en 1900 et appliqué à la syphilis par v. Wassermann, Bruck et Schucht, en 1906. Mais ces découvertes furent basées sur des propriétés du sérum, mises en évidence pendant les trente ans qui précèdent l'expérience de Bordet. En 1874, Creite et Landois montrent que le sérum d'un sujet normal possède des propriétés hémolytiques vis-à-vis des globules rouges d'un autre sujet. On sait les conséquences immenses de cette découverte pour la transfusion de sang. D'autre part, Richet et Héricourt, en 1888, publient leur expérience fondamentale sur les propriétés bactéricides du sérum des animaux vaccinés, expérience qui jette les bases de la sérothérapie. L'année d'après, Büchner constate le pouvoir bactéricide des sérums normaux. Daremberg, en 1891, démontre que les propriétés bactéricide et globulicide des sérums sont dues à un corps qui se détruit par le chauffage à 56°.

pendant une demi-heure. En 1893, Behring et Kitasato démontrent les mêmes propriétés du sérum vis-à-vis des toxines. Dans un autre ordre d'idées, Pfeiffer démontre la propriété agglutinante du sérum anti-cholérique pour le vibrion. A partir de 1895, les travaux de Bordet démontrent que les diverses propriétés du sérum sont dues à deux substances dont l'une, spécifique, n'est pas détruite par le chauffage à 56°. Le corps qui est détruit dans ces conditions ne possède aucun caractère de spécificité et se trouve dans les sérums normaux.

Sans la mise en évidence de tous ces faits, la réaction de déviation du complément de Bordet-Gengou n'aurait pu naître, aussi, avons-nous tenu à les rappeler brièvement. En ce qui concerne les réactions mêmes, nous aurons l'occasion à y revenir plus loin.

La microbiologie et l'étude de l'immunité ont rendu de tels services à la médecine qu'il serait ingrat de lui reprocher ses erreurs. Il faut cependant dire que, de nos jours, nous sommes loin des belles certitudes qui caractérisent les découvertes de Pasteur et de ceux qui ont immédiatement continué son œuvre. Il nous faut avouer que nous savons beaucoup moins actuellement que l'on n'a cru savoir il y a vingt-cinq ans. La base théorique de la sérologie semble s'effondrer de plus en plus. Ce qui doit nous consoler, c'est le peu d'influence de cette destruction sur la valeur pratique des réactions. Il est aujourd'hui formellement démontré que les réactions sérologiques employées pour le diagnostic de la syphilis n'ont aucun caractère de spécificité,

telle qu'on l'entendait autrefois, et cependant, dans la grande majorité des cas, elles s'accordent avec la clinique.

Pour pouvoir étudier la signification, la valeur et les résultats des réactions, il faudra tout d'abord en analyser les bases théoriques. C'est ce que nous ferons dans le *premier chapitre*. Cette analyse nous aura montré que, malgré l'unité de principe, on peut classer les réactions sérologiques en deux grandes catégories : les réactions de fixation du complément, type Bordet-Gengou et les réactions de floculation, type Kahn. Dans le *deuxième chapitre*, nous étudierons les réactions de fixation du complément, dans le *troisième* les réactions de floculation. Ces deux catégories n'épuisent pas toutes les propriétés du sérum des syphilitiques mises à profit en vue du diagnostic sérologique. Ainsi, dans le *quatrième chapitre*, nous envisagerons les autres propriétés et les réactions qui sont basées sur elles. Dans un *cinquième chapitre*, enfin nous tenterons une vue d'ensemble purement pratique des séro-diagnostic de la syphilis.

Il ne s'agit pas, dans cette modeste thèse, d'un travail technique. Notre but n'est pas non plus d'être complet. Le nombre des réactions sérologiques est tel actuellement qu'il est impossible de les étudier toutes. Nous laisserons également de côté tout ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien ; nous nous en tiendrons strictement au sérum. Si nous pouvons montrer la place que les réactions sérologiques doivent occuper actuellement dans la syphiligraphie, notre but sera atteint.

CHAPITRE PREMIER

LES BASES THÉORIQUES DE LA SÉROLOGIE DE LA SYPHILIS

Nous avons montré précédemment quels étaient les faits dont la découverte préalable était nécessaire pour que le sérodiagnostic de la syphilis puisse voir le jour. Nous allons voir maintenant quels sont les principes théoriques qui ont permis l'application des procédés sérologiques. En vérité, les principes théoriques ont beaucoup évolué depuis 1906, date à laquelle Wassermann, Brück et Schucht ont appliqué la réaction de Bordet et Gengou au diagnostic biologique de la syphilis. Avant d'en entreprendre l'étude détaillée, nous allons fixer à l'avance le principe fondamental de la sérologie de la syphilis : *Le sérum des syphilitiques possède des caractères spéciaux, pratiquement spécifiques dont la mise en évidence peut se faire par une action empêchante sur l'hémolyse ou par la floculation.*

Nous examinerons plus loin en détail ce caractère spécial, mais nous serons obligés d'avouer que nous sommes dans l'ignorance à peu près complète à son égard. Il y a quelque vingt-cinq ans, on

croyait avoir quelques précisions sur les propriétés qu'acquiert le sérum du fait de l'infection syphilitique, mais peu à peu il a semblé qu'il n'en était rien.

L'expérience fondamentale de Bordet et Gengou qui a permis la découverte de la réaction de fixation du complément est la suivante : on met en présence, en proportions convenables, un sérum d'animal vacciné contre le choléra, chauffé à 55° et une culture de vibron cholérique. On additionne le mélange d'une petite quantité de sérum frais d'animal neuf et on met le tout à l'étuve. Pendant une heure les vibrions se trouvent détruits. A ce moment-là, on ajoute au mélange des globules rouges de mouton et du sérum d'un animal préparé contre ces globules rouges, chauffé à 55°. Dans ce cas, les globules rouges du mouton sont intacts : alors que si l'on refait l'expérience exactement de la même façon, mais avec le sérum d'un sujet non immunisé ou avec une culture microbienne autre que le vibron cholérique, l'hémolyse se produit d'une façon certaine.

Voilà les faits tels que l'expérimentation nous les montre d'une façon incontestable. L'explication qui a été donnée à ces faits est beaucoup plus discutable. Nous ne détaillerons pas les diverses conceptions, il y en a autant qu'il y a d'auteurs qui se sont occupés de la question, nous nous limiterons aux données sommaires.

Il y a, dans tout sérum normal, un anticorps non spécifique, thermolabile qui se détruit par le chauffage à 55°. Au cours de l'immunisation ou de

la maladie, il se développe en outre, un anticorps spécifique, plus résistant à la chaleur. Pour que la réaction d'immunité puisse se produire, il faut que les deux catégories d'anticorps soient présentes dans le sérum. Dans ce cas, l'anticorps spécifique se fixe, grâce à l'aide de l'anticorps non spécifique, appelé complément ou alexine, sur l'antigène mis en présence du sérum. Wassermann et ses collaborateurs lorsqu'ils ont appliqué la réaction de Bordet et Gengou à la syphilis, ont eu recours, comme antigène (ne possédant pas de culture de tréponème) au foie de nouveau-né hérédo-syphilitique qui, comme on sait, fourmille de tréponèmes. Dans un premier temps, ils mettent en présence l'anticorps spécifique contenu dans le sérum du syphilitique et l'antigène constitué par le foie infesté. Avec l'aide du complément qui est contenu dans le sérum non chauffé ou bien quand on emploie du sérum chauffé, dans le sérum de cobaye frais, l'anticorps se fixe sur l'antigène. Cette fixation est décelée, dans un deuxième temps, par la recherche du complément libre. Si la fixation s'est produite, il n'y a pas de complément libre, et les globules rouges de mouton additionnés d'anticorps spécifique sont intacts, ne pouvant être hémolysés, faute de complément.

Toute cette explication a été ruinée par la mise en évidence d'un fait paradoxal : la réaction de Wassermann pouvait marcher en l'absence d'antigène spécifique. Dès 1907, Levaditi et Marie ont montré que l'on pouvait obtenir les mêmes résultats en utilisant certains extraits de foies normaux ou même des combinaisons organiques de nature lipoïdique.

De cette constatation est née la théorie générale de la sérologie, formulée par Levaditi et Yamanouchi de la façon suivante. Toutes les réactions sérologiques sont basées sur le même principe : la combinaison d'un lipoïde (antigène) avec une protéine sérique (l'anticorps). Dans cette combinaison qui floccule dans certaines conditions, se trouve entraînée une substance dont l'action est indispensable pour la production de l'hémolyse.

Les réactions de fixation du complément d'une part, et les réactions de flocculation de l'autre, ne sont en somme que deux moyens de déceler une même propriété du sérum des syphilitiques : l'aptitude de former des flocculats avec certains corps et empêcher l'hémolyse.

De ce point de vue très général, examinons rapidement les différents facteurs d'une réaction sérologique. Dans tout séro-diagnostic de la syphilis, on met en présence au moins deux corps dont la nature reste encore hypothétique : une substance contenue d'une façon pratiquement spécifique dans le sérum de syphilitiques à laquelle nous conserverons le nom d'*anticorps* et une substance que nous continuerons à appeler *l'antigène* qui, en se combinant à l'anticorps, détermine, d'une part la flocculation et d'autre part la fixation d'un corps à action hémolytique.

Voyons tout d'abord l'*anticorps*. On a cherché successivement cet anticorps parmi les substances lipoïdiques et parmi les protéines. Tout porte à croire que la substance qui intervient dans les réactions sérologiques se trouve dans la fraction protéi-

nique et se trouve précipité avec les globulines. Nous ne pouvons affirmer que c'est une globuline, car il y a certainement un grand nombre de corps qui précipitent en même temps que celle-ci. Il est probable que, malgré l'absence de différences quantitatives des albumines sériques chez les syphilitiques, il y ait des modifications de celles-ci. D'après une hypothèse de Ronchèse, il y aurait un état colloïdal instable, propice à la floculation.

Il semble, par contre, que l'*antigène* est de nature lipoidique puisque la plupart des antigènes actuellement employés sont des extraits d'organes par des solvants gras, comme l'éther, l'alcool, etc. Tous les auteurs sont d'accord que l'addition de cholestérol à l'antigène, rend les réactions plus sensibles. Or, on sait que les deux principales substances lipoidiques de l'organisme, la lécithine et le cholestérol ont une action inverse sur l'hémolyse : la lécithine est hémolytique, le cholestérol, au contraire, protège les globules rouges contre les agents hémolytiques.

La combinaison de l'anticorps à l'antigène est sans doute un complexe lipoprotéique entraînant avec lui un corps semblable à la lécithine. Cela va empêcher l'hémolyse dans le deuxième temps de la réaction de Wassermann. D'autre part, cette combinaison est très instable au point de vue colloïdal et va flocculer dans certaines conditions que les artifices expérimentaux vont aider à mettre en évidence. Telles sont les bases théoriques des deux catégories de réaction que nous allons étudier maintenant.

CHAPITRE II

LES RÉACTIONS DE FIXATION DE COMPLÉMENT

Malgré les importants progrès des réactions de floculation, les réactions de fixation de complément restent, pour la majorité des syphiligraphes, indispensables au diagnostic sérologique de la syphilis. Il est entendu, qu'il ne s'agit pas d'une véritable réaction d'immunité, comme le voulait la théorie ancienne. Les réactions de type Wassermann, basées sur l'expérience de Bordet et Gengou, ne sont qu'un moyen de mise en évidence d'une propriété particulière du sérum des syphilitiques. Ce qu'il y a d'étonnant, c'est que malgré l'effondrement de ses bases théoriques, la réaction de déviation du complément garde une grande valeur indéniable. Nous allons étudier, tout d'abord, les différents procédés actuellement en usage, pour faire ensuite, dans le dernier chapitre, une étude de la valeur de la réaction de fixation dans la syphilis.

Nous ne décrirons pas en détail chacune des techniques de la réaction de fixation. Nous avons vu que la réaction initiale de v. Wassermann, Brück et Schucht utilisait, comme antigène, un extrait

aqueux de foie hérédosyphilitique. Toujours sur la base de la spécificité, mais reconnaissant l'importance des éléments lipoïdiques, Desmoulières prépare une poudre de foie d'hérédosyphilitique et en fait un extrait éthéré, puis alcoolé, additionné de cholestérol. Plus récemment, Gaehtgens, se montrant fidèle au principe de la spécificité, propose un extrait aqueux phéniqué de culture de tréponème. Encore plus récemment, Hoeltzer et Ssouchkova proposent un extrait alcoolique de culture de tréponème dont la sensibilité serait de beaucoup supérieure à celle des autres antigènes.

Après la démonstration de Levaditi et Marie, concernant la non-spécificité de l'antigène, d'autres auteurs ont complètement abandonné les organes infestés et se sont adressés à des extraits d'organes normaux. Ainsi, l'antigène le plus couramment employé actuellement est celui de Bordet et Ruelens qui est un hachis de cœur de veau dont, on fait un extrait acétonique, puis alcoolique.

En dehors de la question de l'antigène, il existe deux modifications importantes de la technique pour la réaction de fixation. Hecht, dans le but de rendre la réaction à la fois plus sensible et d'une exécution plus simple, supprime le chauffage du sérum à examiner, destiné à détruire le complément. De cette façon, il n'a pas besoin d'ajouter du sérum frais. En plus, il utilise le pouvoir hémolytique naturel du sérum contre les globules rouges étrangers. En somme, c'est le sérum à examiner qui fournit à la fois l'anticorps syphilitique, l'hémolysine et le complément. La réaction ainsi modifiée est notablement

plus simple et plus sensible ; par contre, elle est moins spécifique.

Une autre modification importante est celle de Jacobstahl, destinée à rendre la réaction plus sensible. Le premier temps de la réaction se fait, au lieu de la température de 37° , à 0° dans la glacière.

Nous sommes loin d'être complets, en signalant ces techniques, il y en a des quantités et chaque sérologiste a sa petite technique personnelle. Nous ne pouvons cependant pas les développer plus longuement. Nous voulons, par contre, insister sur un point qui nous semble important. Nous voulons parler de la titration du pouvoir antigénique, du pouvoir hémolytique et du complément. Il semble que les questions quantitatives jouent une importance considérable dans les modalités de la réaction sérologique. Etant donné les notions purement empiriques que nous possédons de ces réactions, il semble qu'elles ne marchent qu'entre certaines limites quantitatives des différentes actions mises en œuvre. Admettons que le pouvoir complémentaire d'un sérum frais de cobae soit très grand, il est évident qu'alors le complément, malgré sa fixation par le complexe antigène-anticorps, pourra encore activer l'hémolyse. Le Comité d'Hygiène de la Société des Nations a entrepris une campagne en vue de la standardisation du séro-diagnostic de la syphilis. Le but est encore loin d'être atteint, mais on a réussi à mettre en évidence qu'on obtenait des résultats extrêmement variables selon les divers antigènes employés. Comme il est impossible de préparer des antigènes à pouvoir connu à l'avance, il est indis-

pensable de procéder à leur titrage préalable. Il en est de même pour le pouvoir complémentaire du sérum de cobaye neuf, employé dans la réaction type Wassermann. Dans la réaction avec sérum non chauffé, type Hecht, il est indispensable de pratiquer un dosage du pouvoir hémolytique du sérum. Cette nécessité diminue un peu les avantages de la réaction de Hecht.

Une autre cause d'erreur a été encore signalée pour la réaction de Wassermann, tenant au groupe sanguin. D'après A. Schapiro, les sérums des individus appartenant au groupe IV contiennent peu de complément et beaucoup d'hémolysine. Ils donnent donc facilement des réactions négatives, même au cours d'une syphilis nettement évolutive.

Il serait donc tout à fait à souhaiter qu'on réglemente les diverses données quantitatives des réactions de fixation. Etant donné qu'il s'agit dans ces réactions de substances dont nous ne connaissons que l'action biologique, la précision est très difficile à obtenir. C'est là une infériorité de la réaction de fixation du complément sur les réactions de floculation. Comme le dit M. Ravaut, « tant vaut le sérologiste, tant vaut la réaction ». Cette importance du facteur personnel est un inconvénient considérable.

CHAPITRE III

LES RÉACTIONS DE FLOCCULATION

Nous avons vu que, selon les idées actuelles, la réaction de déviation du complément n'est en réalité qu'une réaction de floculation où cette floculation est décelée par l'absorption du complément dans le flocculat, empêchant l'activation des hémolysines. Il est donc tout à fait naturel que l'idée soit venue à certains de mettre en évidence directement la floculation du sérum pour le diagnostic de la syphilis. Il semble que la première réaction de cette catégorie fut proposée par Porgès et Meier, en 1908. Depuis ce moment, un grand nombre de techniques de floculation furent proposées et nous ne pouvons insister sur toutes. Nous nous occuperons exclusivement de celles qui sont encore employées actuellement et surtout de celles qui sont les plus modernes et qui ont permis de ranger les réactions de floculation à côté des réactions d'hémolyse.

Nous rappelons brièvement le principe commun de toutes les réactions de floculation. On met en présence du sérum à examiner et un antigène défini, généralement riche en lipoides. Si le sérum

est celui d'un syphilitique, il se fait une floculation que l'on mettra en évidence par des procédés variés : parfois, examen à l'œil nu, examen microscopique, voire ultramicroscopique ou emploi d'un photomètre permettant de graduer le degré de la floculation. Il semble, en outre, que les plus grands progrès réalisés dans le domaine de la floculation sont dus à l'addition de teintures de résines ou de certains acides aromatiques qui intensifient la floculation.

Il existe deux grandes catégories de ces réactions : celles qui permettent simplement de dire si un sujet est infecté ou non et celles dont le but est une véritable mensuration de l'atteinte syphilitique. Nous envisagerons d'abord les réactions qualitatives, puis les procédés de « syphilimétrie ».

Une des premières méthodes proposées pour la réaction de floculation fut celle de Sachs-Georgi. Elle conserve actuellement encore des partisans et se fait selon deux techniques différentes, l'une rapide, très sensible, mais pas très spécifique (réaction au citochol) ; l'autre plus longue, moins sensible, mais plus spécifique (réaction au lentochol). Parmi les techniques perfectionnées, la plus ancienne est celle de Meinicke. Elle est de lecture simple, se faisant selon deux procédés : mesurer la clarification après la sédimentation des floculats ou bien mesurer l'opacification immédiate due à la floculation. Ce dernier procédé semble plus sensible. L'addition d'acide benzoïque rend la réaction encore plus sensible. Il existe encore un autre procédé utilisant une réaction colorée dont l'avantage serait

de permettre une réaction correcte dans les sérums colorés, ictériques ou hémolysés (Ciarrochi).

Les deux réactions dont on reconnaît en ce moment la supériorité sur toutes les autres sont celles de Kahn et celle de Müller. La Conférence Sérologique Internationale de Copenhague, en 1928, considère la réaction de Kahn, comme une des meilleures. Elle a une exécution facile, nécessitant de petites quantités de sérum et sa sensibilité serait supérieure à celle des réactions d'hémolyse.

La réaction de congglomération de Müller (Ballungs-Réaction), au dire d'un grand nombre d'auteurs, est encore supérieure à celle de Kahn (G. Lévy, Borrien, Demanche, etc.).

Il faut reconnaître que les réactions de flocculation signifient un progrès considérable au point de vue de la précision. En dehors de l'inconnu du sérum à examiner, le problème que constitue la réaction ne comporte qu'une donnée principale qu'il faut déterminer à l'avance : le pouvoir antigénique. Ce pouvoir antigénique peut être dosé très exactement et, actuellement, il se trouve dans le commerce des antigènes titrés.

Dreyer et Ward, en Amérique, A. Vernes, en France ont eu l'idée de constituer une véritable échelle dans le degré de l'infection syphilitique qui serait parallèle à l'échelle de la flocculation. Dreyer et Ward utilisent l'antigène de Bordet et Ruelens, Vernes a employé d'abord le Péréthynol qui est un extrait alcoolique de cœur de veau cholestériné à pouvoir flocculant exactement dosé. Par la suite, Vernes et ses collaborateurs, par des artifices ingé-

nieux, sont arrivés à maintenir le sérum floclé dans un état d'équilibre relatif, permettant la mesure de la flocculation.

Il est certain qu'une telle précision dans une réaction biologique est extrêmement séduisante. Faut-il encore savoir si le pouvoir flocculant du sérum est vraiment proportionnel à l'intensité de l'infection et si, d'autre part, il n'y a pas de facteurs accessoires qui ont été négligés. On élimine autant que possible l'intervention de la température, en opérant à une température constante. Sierakowski et Melzak ont montré récemment le rôle du pH dans les diverses modalités des réactions de flocculation. Voilà un facteur dont on n'a guère tenu compte jusqu'ici. Son rôle semble néanmoins important. Avec un pH à 5 toutes les réactions sont positives et à 9 toutes sont négatives. Il y a encore d'autres facteurs inconnus certainement et cela laisse rêveur sur la précision réelle de ces réactions. Nous répétons néanmoins qu'elles sont plus précises que les réactions d'hémolyse.

On pourrait évidemment se demander si les nécessités cliniques exigent une telle précision. Nous y reviendrons par la suite.

CHAPITRE IV

LES PROPRIÉTÉS DU SÉRUM DES SYPHILITIQUES

Il y a encore d'autres propriétés du sérum des syphilitiques qui ont été mise à profit pour le séro-diagnostic. Nous ne les rappelons que pour mémoire, car elles ne sont guère utilisées.

Une première série de ces réactions utilise simplement des substances chimiques. Ces substances provoquent des précipités qui se distinguent qualitativement de ce qui se produit dans les sérums normaux. C'est le principe des réactions de Brück à l'acide nitrique, à l'alcool ou à l'acide acétique ; de la réaction de Klausner à l'eau distillée ; de la réaction de Schurmann au phénol et au chlorure de fer. D'autres auteurs notent, au moment de l'addition de certaines substances une véritable gélification du sérum : c'est la formol-gélification de Gâté et Papacostas et de la gel-réaction de Macdonagh.

Le temps de sédimentation des globules rouges a été étudié dans la syphilis par Gâté et Silvestre. Ces auteurs trouvent le temps de sédimentation accéléré d'une façon constante dans la syphilis acquise, et cela dès le début de la période primaire.

Gouin, Bienvenu, Daoulas et Pères ont préconisé une leucocyto-réaction de la syphilis. D'après les auteurs, tout syphilitique réagit par une poussée précoce d'hyperleucocytose à l'injection de son propre sang ou des médicaments antisypilitiques, alors qu'un sujet normal, dans les mêmes conditions, présente de la leucopénie. Les auteurs croient dans la grande spécificité et sensibilité de cette réaction.

Quelque soit le procédé dont on tend à le mettre en évidence, toutes les réactions sérologiques de la syphilis reposent sur une propriété inconnue du sérum sanguin et, d'une façon générale, des humeurs des syphilitiques. Cette propriété semble être hautement spécifique, à en juger par la relative précision et exactitude de procédés aussi empiriques. Il nous semble que tout progrès qui resté encore à réaliser est du domaine de la technique. Dujarric de la Rivière, Roux et Kossowitch ont montré combien on pouvait augmenter la sensibilité des réactions par l'addition de teintures de résines. L'avenir est certainement dans cette voie. Le reproche que l'on peut adresser à la plupart des réactions c'est plutôt un défaut de spécificité, mis à part quelques cas particuliers bien connus.

Au point de vue théorique, ce qu'il faudrait découvrir, c'est la nature de la modification que la syphilis imprime aux humeurs. Nous avons déjà vu que cette modification touche vraisemblablement les protéines. Les essais de dosage de Ronchèse, de Gâté, Gardère et Badinand, etc., n'ont donné au-

un résultat probant. La modification est plutôt de nature chimique quantitative.

Cette ignorance où nous nous trouvons au point de vue théorique, ne nous empêche pas de pouvoir juger, dans une certaine mesure de l'exactitude des réactions sérologiques. C'est ce que nous allons tenter dans le chapitre suivant.

CHAPITRE V

VALEUR PRATIQUE DES DIVERSES RÉACTIONS SÉROLOGIQUES

Loin de nous l'idée de trancher, par notre opinion personnelle, un problème aussi ardu et d'une aussi grande importance que celui de la valeur de la sérologie en général et des divers procédés en particulier. Nous voudrions simplement citer l'opinion de quelques auteurs et leurs arguments pour fixer un peu les idées, si tant que cela est possible. Le seul critérium qui puisse juger de la valeur d'une réaction sérologique, c'est la concordance de ses résultats avec la clinique. C'est le seul argument que nous accepterons pour ou contre.

Nous allons examiner successivement la valeur de la sérologie d'une façon générale et la valeur des divers procédés.

Les opinions sont extrêmement différentes quand il s'agit de la confiance qu'on peut accorder à la sérologie. En faisant la moyenne on peut dire que la réaction sérologique, loin de constituer un test infaillible, est néanmoins un symptôme d'une très grande valeur. Concordant avec la clinique, la réaction sérologique lui donne un gros appui ; en contradiction avec la clinique, sa valeur est douteuse.

La réaction sérologique peut être positive, en dehors de la syphilis dans certains états cholémiques (L. Bory). On a cité des cas dans la scarlatine, dans le paludisme (Nicolas et Gâté) etc.

Les cas de sérologie *négative* avec syphilis évolutive évidente ne se comptent plus (Chevallier ; Flandin ; Nicolas et Gâté ; M. Pinard, Vernier et Abricosoff ; Spillmann et de Lavergne ; Y. Bureau, etc.).

D'une façon générale, on peut donc dire qu'une réaction sérologique positive permet d'affirmer la syphilis en dehors de quelques cas exceptionnels et connus, mais qu'une réaction négative ne permet jamais d'éliminer la possibilité de la syphilis. Nous verrons comment on peut remédier, dans une certaine mesure, à la carence de la sérologie, en combinant les diverses réactions.

Parmi les défenseurs des réactions de fixations, M. Gougerot conseille de pratiquer dans tous les cas les trois techniques de Wassermann, de Hecht et de Desmoulières. Ces trois méthodes donneraient toujours des résultats satisfaisants. La réaction de Hecht est très sensible, mais semble pécher par la possibilité de donner des faux résultats positifs ; elle a donc besoin d'être confirmée par la technique de Wassermann. Dans les cas où il y a de sérieuses présomptions cliniques, mais où ces deux réactions sont négatives, il faut avoir recours à l'antigène de Desmoulières ou à la technique de Jacobstahl.

D'autres auteurs, en suivant les conclusions de la Conférence Internationale de Copenhague, commencent à s'intéresser aux réactions de floculation.

Demanche a fait connaître la *réaction de Kahn*, très usitée aux Etats-Unis. D'après cet auteur, et d'autres (Mlle Salamon, Guénot, von Ruckelen, Craig, G. Lévy, etc.), la sensibilité de la réaction de Kahn est supérieure à celle de la réaction de Wassermann et de celle de Vernes. Elle est presque aussi sensible que la réaction de Hecht. Sa spécificité est grande, mais elle peut être positive dans quelques cas de cancer.

La réaction de *Meinicke* a donné des résultats d'une grande sensibilité à Ciarocchi, supérieure à celle de la réaction de Wassermann. Bodin et Chevrel pensent que la réaction de Meinicke est très spécifique, mais peu sensible. Pour Le Chuiton, elle serait cependant plus sensible que la réaction de déviation.

Les *réactions de Sachs-Georgi* donneraient de très bons résultats pour Klieve et Engelhardt. Bailey, en Angleterre, pense que les meilleurs résultats sont donnés par les *réactions de Vernes* et de *Sachs-Georgi*. Les autres réactions de floculations pourraient donner des résultats positifs en l'absence de la syphilis.

La *réaction de Müller* semble être la réaction de choix pour Lechner, pour Krüspe et d'autres auteurs.

Il serait très difficile de se faire une opinion sans chiffres. Voici donc les statistiques de deux auteurs : un auteur français, Borrien et des auteurs allemands Haag et Linkmeier.

Borrien a examiné 224 sérums par les réactions de Wassermann, de Hecht, de Kahn et de Müller.

La réaction de Wassermann était positive dans 68 cas (30,3 %) ; la réaction de Hecht dans 73 cas (32,5 %) ; la réaction de Kahn dans 118 cas (52,6 %) et la réaction de Müller dans 72 cas (32,1 %). Selon ces résultats, la réaction de Kahn s'est montrée nettement supérieure aux autres, au point de vue de la sensibilité. Pour se faire un jugement de la spécificité, l'auteur a étudié à part 47 cas où la syphilis était certaine. Parmi ces 47 cas :

- la réaction de Kahn a été positive dans 35 ;
- » Wassermann a été positive dans 26 ;
- » Müller a été positive dans 26 ;
- » Hecht a été positive dans 25.

Haag et Linkmeiler étudient dans une première série 1000 sérums d'une part par les réactions de Meinicke, de Kahn, de Sachs-Georgi et d'autre part par des réactions de fixation. Les résultats furent concordants dans 87,8 % des cas. Dans une autre série de 11.345 sérums, les résultats furent concordants dans 94,5 % des cas. Les auteurs disent avoir obtenu plus de résultats positifs avec les réactions de floculation, surtout avec la réaction de Kahn, par contre les réactions de déviation se sont montrées plus spécifiques.

La conclusion à tirer de ces résultats est la nécessité d'un contrôle réciproque des deux catégories de réactions : la réaction de déviation assure la spécificité et la réaction de floculation, surtout la réaction de Kahn, augmente notablement la sensibilité.

CONCLUSIONS

1° Les réactions sérologiques de la syphilis ne peuvent être considérées actuellement comme des tests infaillibles de l'infection syphilitique. Elles ne constituent qu'un symptôme de grande valeur quand elles sont positives, sauf quelques cas exceptionnels et connus (scarlatine, cholémie, paludisme, etc.). Quand elles sont négatives, elles ne permettent jamais d'éliminer la syphilis.

2° Nous ne connaissons pas la modification humorale que détermine la syphilis et qui est la cause des réactions sérologiques. Nous avons actuellement deux moyens de reconnaître cette modification : les réactions de déviation et les réaction de floculation.

3° Les réactions de déviation, contrairement à ce qu'on croyait autrefois, ne sont pas des réactions d'immunité ; elles se produisent grâce à une perturbation de l'équilibre colloïdal des humeurs des syphilitiques. Malgré cela, elles semblent spécifiques

4° Les réactions de floculation qui mettent en évidence d'une façon plus directe l'instabilité des humeurs, semblent être plus sensibles (notamment

la réaction de Kahn), mais d'une spécificité moindre.

5° Quand à la possibilité d'une détermination quantitative du degré d'infection, il ne semble pas que la perturbation humorale soit proportionnelle à celle-ci et d'autre part nos techniques actuelles ne nous permettent encore aucune précision. Il y aurait intérêt à standardiser les pouvoirs antigéniques, complémentaires et hémolytiques des substances employées.

6° En pratique, il semble qu'il y a un intérêt considérable à combiner les réactions de fixation, plus spécifique aux réactions de floculation, plus sensibles.

Vu : *Le Doyen,*
BALTHAZARD.

Vu : *Le Président,*
BEZANÇON

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BODIN et CHEVREL. — Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph., 16 mai 1929.
- BORRIEN. — Bull. Méd. 1931, p. 319.
- BORY. — Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. 18 avril 1929.
- BUREAU. — La carence sérologique au cours de certaines syphilis secondaires. Th. Paris, 1929.
- CHEVALLIER. — L'Hôpital, avril 1928.
- CIARROCHI. — Rinascenza Med. 1929, p. 161.
- CRAIG. — Amer. J. of Syph. avril 1929.
- DEMANCHE. — Revue fr. de Derm. et de Vén. avril 1929.
- Presse Médicale, 16 mars 1929.
- DEMANCHE et GUÉNOT. — Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph., 18 avril 1929.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Bactériologie et Chimie physique des Colloïdes. Congrès de Phys. de Stockholm, août 1926.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, ROUX et KOSSOVITCH — Ann. Inst. Pasteur, octobre 1929.
- FLANDIN. — Presse Méd., 8 déc. 1928.
- GAEHTGENS. — Centr. f. Bakt. 1930, t. 98, p. 26.
- GATÉ, GARDÈRE et BADINAND. — C.R. Soc. Biol. 1930, T. 105, p. 391.
- GATÉ ET SILVESTRE. — Ann. Mal. Vén. Juillet 1931.
- GOUGEROT. — Pari-Méd.s, 8 juin 1929.
- GOUIN, BIENVENU, DAOULAS et PÈRES. — Bull. Soc. fr. de et Syph. 12 décembre 1929.
- HAAG et LINKMEILER. — Zeitschr. f. Immunitä, 23 mars 1931
- HOELTZER ET SSOUCHKOVA. — Zeitschr. f. Immunitätsf., 23 mars 1931.
- KLIEVE et ENGELHARDT. — Munch Med. Woch. 19 avril 1929.
- KRUSPE. — Derm. Wochenschr. 24 nov. 1928.
- LECHNER. — Wiener KLIN. Woch. 18 juillet 1929.
- LE CHUITON. — Presse Méd., 26 nov. 1930.

LÉGER. — Ce qu'il faut savoir de la méthode de Vernes. Paris, 1929.

G. LÉVY. — La pratique médicale française, août 1930.

NICOLAS et GATÉ. — Monde Méd., 1^{er} sept. 1929.

PINARD, VERNIER et ABRJICOSOFF. — Bull. Soc. Derm. et Syph., 16 mai 1929.

Mlle SALAMON. — C. R. Soc. Biol, 25 mai 1929.

SCHAPIRO. — Zeitschr. f. Immunitätsf. 7 mai 1931.

SIERAKOWS (et MELKAZ. — Centralbl. f. Bakt. 1930, T. 118, p. 366.,

SPILLMANN et DE LAVERGNE. — Réunion derm. de Nancy 26 avril 1929.

VAN RUCKELEN. — Ann. des mal. vén. nov. 1929.

VERNES. — Arch. de l'Inst. proph. oct.-déc. 1929.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — <i>Les bases théoriques de la sérologie de la Syphilis</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Les réactions de fixation de complément</i>	16
CHAPITRE III. — <i>Les réaction des flocculation</i>	20
CHAPITRE IV. — <i>Les propriétés du sérum des syphilitiques</i>	24
CHAPITRE V. — <i>Valeur pratique des diverses réactions sérologiques</i>	27
CONCLUSIONS	31
BIBLIOGRAPHIE	33

